

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 mai 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Marie VEDERE**

Titre de la thèse : Evaluation d'une nouvelle solution destinée à la conservation hypothermique du greffon cardiaque avant transplantation

Résumé



De nos jours, le nombre de transplantations cardiaques est limité par une pénurie de greffons, ne permettant qu'à un patient sur deux ou trois d'en bénéficier. Cela entraîne des délais d'attente prolongés et un risque accru de mortalité. Pour pallier ce manque, les cliniciens utilisent de nouvelles sources de greffons, notamment ceux issus de patients dits « à critères élargis » ou Maastricht III. Cependant, ces greffons sont plus sensibles aux lésions d'ischémie-reperfusion, soulignant la nécessité d'optimiser les conditions de conservation. La qualité de la solution de conservation est un facteur clé pour améliorer la viabilité du greffon mais aucune solution actuelle en clinique ne fait consensus. Dans ce contexte, ma thèse s'intéresse à une nouvelle solution de conservation : LYPS (LYon Preservative Solution), développée et brevetée au sein de mon laboratoire. LYPS vise à maintenir l'activité métabolique pendant la conservation en hypothermie profonde ou modérée, offrant une protection accrue contre les lésions d'ischémie-reperfusion. Mon travail s'organise autour de trois axes principaux : (1) Comparer l'efficacité de LYPS à celles des solutions cliniques pour la conservation du greffon cardiaque. (2) Déterminer la température optimale de conservation et (3) Comparer la conservation dynamique à la conservation statique dans LYPS. Les expériences ont été réalisées dans un modèle cellulaire (H9C2) soumis à 20h de conservation suivie de 2h de reperfusion. En parallèle, nous avons utilisé des cœurs de rats et de porcs conservés et reperfusés ex-vivo sur système Langendorff. En conservation à 4°C, LYPS s'est révélée supérieure aux solutions cliniques (Plégisol, Celsior, UW et Custodiol) en apportant une meilleure viabilité cellulaire (nécrose et apoptose) et un meilleur maintien des fonctions mitochondriales après 20h. Les deux modèles ex-vivo ont permis de confirmer les résultats obtenus sur les modèles cellulaires en hypothermie profonde. Les cœurs de rats conservés 4 ou 8h dans LYPS présentent une meilleure récupération fonctionnelle que ceux conservés dans Plégisol. Après 4h de conservation dans LYPS, aucune différence significative de la récupération fonctionnelle n'est observée avec le groupe Contrôle (non conservés). Après 20h dans LYPS les cœurs de porcs présentent une meilleure fonction que ceux conservés dans St Thomas : RPP (10302 vs. 3308) ; dP/dtmin (1045 vs. 317 mmHg.s-1) ; flux coronaire (134 vs. 35 mL/min/100g). De plus, moins de défibrillations sont nécessaires pour la reprise

fonctionnelle avec LYPS qu'avec Celsior ou St Thomas, et la période rythmique est également significativement augmentée (49 vs. 31 et 28 minutes). L'analyse de la température optimale sur cellules suggère que la mid-thermie est plus adaptée pour augmenter la qualité de conservation. A 15°C, une meilleure viabilité avec une réduction significative de la nécrose et de l'apoptose est observée. Dans le modèle rat, une conservation dynamique à 15°C dans LYPS permet un meilleur maintien des composés énergétiques et du pH qu'à 5°C ainsi qu'une meilleure récupération fonctionnelle. À noter qu'à 15°C en immersion, aucune reprise fonctionnelle n'est observée, suggérant la nécessité de perfuser le greffon à cette température. Nos expériences sur le modèle rat démontrent un avantage considérable de la perfusion des cœurs dans LYPS pendant leur conservation, avec un avantage de la mid-thermie sur l'hypothermie profonde. L'originalité de cette recherche réside dans l'utilisation d'une solution innovante à une température de conservation jamais utilisée auparavant pour les greffons cardiaques en limitant les lésions d'ischémie-reperfusion, en optimisant la conservation statique et permettant la transition vers le mode dynamique.

Mots-clés : Conservation, Cœur, Transplantation, Hypothermie, Solution de conservation